

ZUR LOKALISIERUNG FUNKTIONELLER GRUPPEN MIT HILFE DER MASSENSPEKTROMETRIE—VIII¹

6-HYDROXY-ANDROSTAN-3,17-DIONE UND 6,17 β -DIHYDROXY-ANDROSTAN-3-ONE

F. J. HAMMERSCHMIDT und G. SPITELLER*

Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen

(Received in Germany 21 February 1973; received in the UK for publication 19 March 1973)

Zusammenfassung—5 β -Androstan-3-one, die eine 6 α -ständige Hydroxylgruppe besitzen, zeigen in ihren Massenspektren ein Schlüsselion, das dem Verlust von Wasser und der C-Atome 1-4 als C₄H₅O⁺-Teilchen entspricht. Bei den analogen 6 β -Isomeren wird hingegen C-1 bis C-4 als C₄H₇O⁺-Teilchen abgespalten.

Eine Unterscheidung der Verknüpfung des A/B-Ringsystems in 6 α -Hydroxy-androstan-3-onen ist möglich, weil bei Isomeren mit 5 α -ständigem Wasserstoff C-3 bis C-7 als C₅H₆O₂-Teilchen, bei 5 β -ständigem Wasserstoff jedoch als C₅H₇O₂-Radikal eliminiert wird.

Verbindungen, die eine 6 β -ständige Hydroxylgruppe in einem A/B-trans-verknüpften Ringsystem tragen, neigen zu einer thermischen Wasserabspaltung, so daß nach Umlagerung der Doppelbindung die für 3-Keto- Δ^4 -Steroide typischen Spaltstücke gefunden werden. Eine 6-ständige Hydroxylgruppe beeinflusst gelegentlich den Abbau des D-Ringes erheblich: Das Vorhandensein einer 6 α -ständigen Hydroxylgruppe in einem Androstan-3,17-dion fördert den Verlust von C-16 und C-17 als Acetaldehydenol. Auch die Ringverknüpfung des A/B-Ringsystems kann für diese Art der Bruchstückbildung entscheidende Bedeutung haben: Bei 6,17 β -Dihydroxy-androstan-3-onen wird nur bei trans-Verknüpfung des A/B-Ringsystems nach Wasserabspaltung C-16 und C-17 mit hoher Wahrscheinlichkeit eliminiert.

Abstract—5 β -androstan-3-ones carrying a 6 α -OH group show in their mass spectra a key-ion indicating the loss of water and C-1 to C-4 as C₄H₅O⁺ particle. 6 β -OH isomers lose instead C-1 to C-4 in form of C₄H₇O⁺.

In 6 α -hydroxy-androstan-3-ones differentiation between the connection of the A/B-ring system is possible, because in 5 α -isomers the loss of C-3 to C-7 occurs as a C₅H₆O₂ particle, while the 5 β -isomers lose the same C atoms as a C₅H₇O⁺ unit.

Compounds with a 6 β -OH group in an A/B *trans* connected ring system show a tendency for thermal water elimination. After rearrangement of the double bond in 4,5 position the typical fragments for 3-keto- Δ^4 -steroids are obtained.

Occasionally a strong influence of a 6-OH group on fragmentation reactions in the D-ring system is observed: The presence of a 6 α -OH group in an androstan-3,17-dione enhances the loss of C-16 and C-17 in the form of acetaldehydenol. Also the connection of the A/B-ring system may have a considerable influence on this type of reaction: In 6,17 β -dihydroxy-androstan-3-ones only by *trans* connection of the A/B-ring system, C-16 and C-17 are lost with high probability after water elimination.

EINLEITUNG

In den vorangegangenen Mitteilungen wurden die Massenspektren von isomeren Androstanen und Pregnanen mit Sauerstofffunktionen in den Stellungen 3, 11 und 17 bzw. 20 beschrieben. Wir konnten so zeigen, daß die Gegenwart bestimmter Strukturelemente eine Ableitung von Teilstrukturen gestattet. Auch Aussagen über den sterischen Bau sind in gewissen Fällen möglich. In Fortsetzung dieser Arbeiten berichten wir nun über Massenspektren von Androstanderivaten mit Sauerstoffsubstituenten in den Positionen 3, 6 und 17. Androstanderivate mit Sauerstoffsubstituenten in den Positionen 3 und 6, die sich nur durch Gegen-

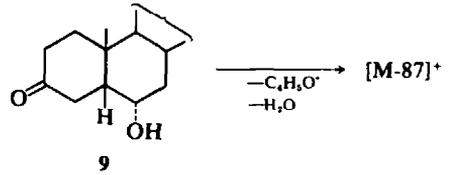
wart einer β -Hydroxylgruppe oder einer Keto-
gruppe in Position 17 voneinander unterscheiden,
zeigen weitgehend das gleiche Fragmentierungs-
verhalten. Spaltungsreaktionen betreffen vor-
wiegend die Ringe A und B. Deshalb sollen die
Spektren der 6-Hydroxy-androstan-3,17-dione und
der 6,17 β -Dihydroxy-androstan-3-one gemeinsam
diskutiert werden.

Gemeinsame Spaltungswege

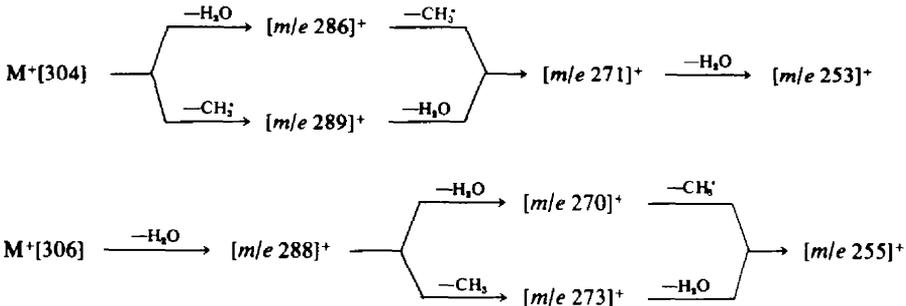
Die Spektren aller Isomeren enthalten M-18-
Ionen, allerdings mit stark unterschiedlicher Inten-
sität. In einer Folgereaktion entstehen hieraus
durch Abspaltungen eines Methylradikals Ionen

der Masse 271 bzw. 273. Aus dem Molekülion kann im Falle der 6-Hydroxyandrostan-3,17-dione auch zuerst ein CH_3 -Radikal und anschließend H_2O abgespalten werden (Abb. 1,3,6,8). Durch Eliminierung einer zweiten Sauerstofffunktion— bei 6,17 β -Dihydroxy-androstan-3-onen (Abb. 2, 4, 5, 7) durch Verlust der zweiten Hydroxylgruppe in Form von Wasser, bei 6-Hydroxy-androstan-3,17-dionen im Zuge komplexer Umlagerung durch Verlust einer Ketogruppe ebenfalls als Wassermolekü- entstehen M-51-Ionen. Ihre Intensität ist allerdings stark unterschiedlich.

zeitiger Verschiebung eines Wasserstoffatoms an das B/C/D-Ringsystem.



Die gleichartige Spaltung von 6 α -Hydroxy-5 β -



A. Spaltungsreaktionen, die die Ringe A und B betreffen

(a) *Verbindungen mit 6 α -konfigurierter Hydroxylgruppe.* Die Verbindungen mit α -ständiger Hydroxylgruppe in der Stellung 6 und mit cis-Verknüpfung des A/B-Ringsystems, das 6 α -Hydroxy-5 β -androstan-3,17-dion (1) (Abb. 1) und das 6 α ,17 β -Dihydroxy-5 β -androstan-3-on (2) (Abb 2) zeigen im Vergleich zu ihren Isomeren mit trans-verknüpftem A/B-Ringsystem, dem 6 α -Hydroxy-5 α -androstan-3,17-dion (3) (Abb. 3) und dem 6 α ,17 β -Dihydroxy-5 α -androstan-3-on (4) (Abb. 4), den Verlust von $\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_2$. Diese Abbaureaktion betrifft das Strukturelement (9). Sie entspricht der Abspaltung der 6 α -ständigen Hydroxylgruppe, gefolgt von Verlust der C-Atome 1-4 unter gleich-

androstan-3,17-dion (1) und 6 α ,17 β -Dihydroxy-5 β -androstan-3-on (2) beweist, daß die Wasserabspaltung nur die Hydroxylgruppe in Stellung 6 betreffen kann und durch Änderung der Substitution im D-Ring nicht beeinflußt ist. Die folgende Eliminierung von $\text{C}_4\text{H}_5\text{O}$ unter Wasserstoffverschiebung ist auch für das 5 β -Androstan-3,6,17-trion², das 17 β -Hydroxy-5 β -androstan-3,6-dion³ und das 5 β -Androstan-1,6-dion⁴ typisch.

Wir haben schon öfter beobachtet,⁵ daß nach Verlust einer Hydroxylgruppe das entstandene Spaltprodukt sich bezüglich weiterer Abbaureaktionen analog jenen Verbindungen verhält, die an der betreffenden Stelle eine Carbonylgruppe tragen. Dieses Verhalten findet sich hier wieder bestätigt. Allerdings deutet die unter-

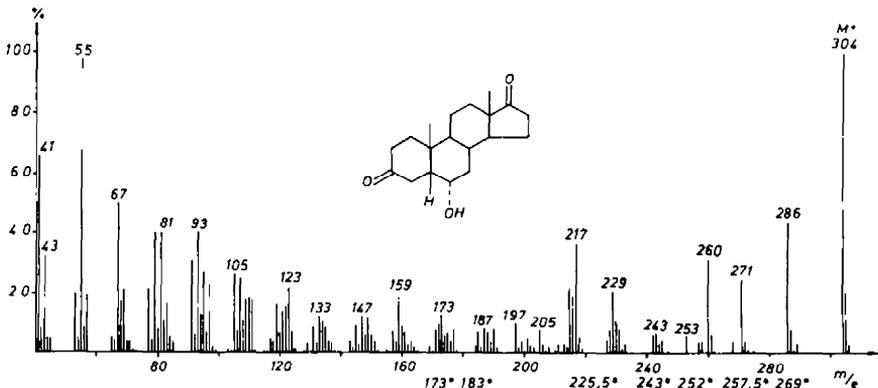


Abb. 1.

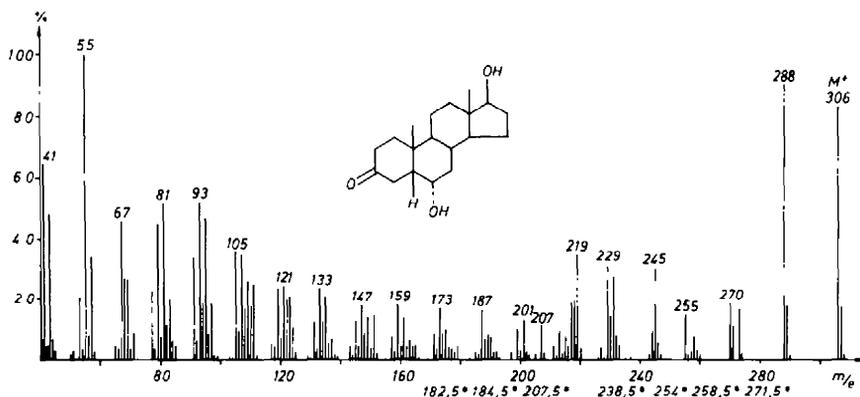


Abb. 2.

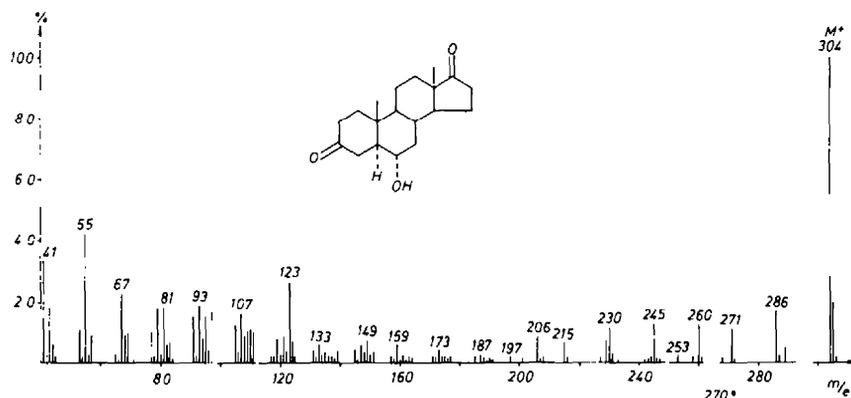
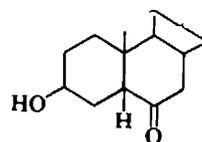


Abb. 3.

schiedliche Art der Bruchstückbildung bei den 6α -OH-Isomeren (1 und 2) gegenüber den 6β -OH-Isomeren (5 und 6) darauf hin, daß die primäre Wasserabspaltung unterschiedlich verläuft und von essentieller Bedeutung für die Folgeabbaureaktionen ist. Begleitet wird der Verlust von C_4H_5O' aus dem Wasserabspaltungsprodukt durch Eliminierung der C-Atome 1–4 in Form von C_4H_8O und C_4H_7O' . Die Abspaltung von C_4H_8O ist eine übliche Abbaureaktion für 3-Ketosteroide mit *cis*-verknüpftem A/B-Ringsystem.^{6–8}

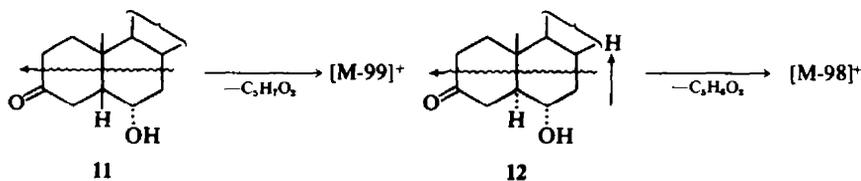
Die Eliminierung der C-Atome 1–4 als C_4H_7O' ohne vorherige Wasserabspaltung ist bei $6\beta,17\beta$ -Dihydroxy- 5β -androst-3-on (5) (Abb. 5) und 6β -Hydroxy- 5β -androst-3.17-dion (6) (Abb. 6) eine Hauptspaltungsreaktion. Der Verlust von



10

C_4H_7O' ist allerdings ebenfalls typisch für Steroide mit der Teilstruktur (10).³

Die Verbindungen 1 und 2 zeigen ein weiters zwar nicht sehr intensives aber strukturspezifisches Spaltstück, das durch Verlust der C-Atome 3 bis 7 als $C_5H_7O_2'$ -Teilchen entsteht. Es ist für die Teilstruktur (11) typisch. Dadurch wird aus 1 ein Ion der Masse 205, aus 2 eines der Masse 207 gebildet.



11

12

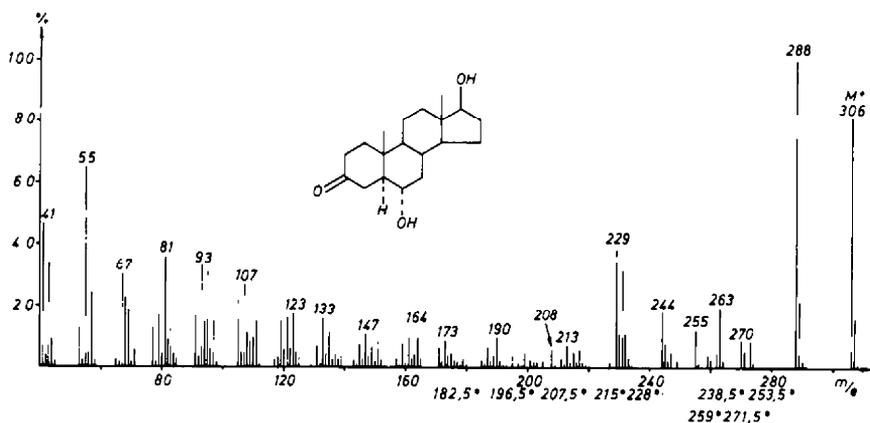


Abb. 4.

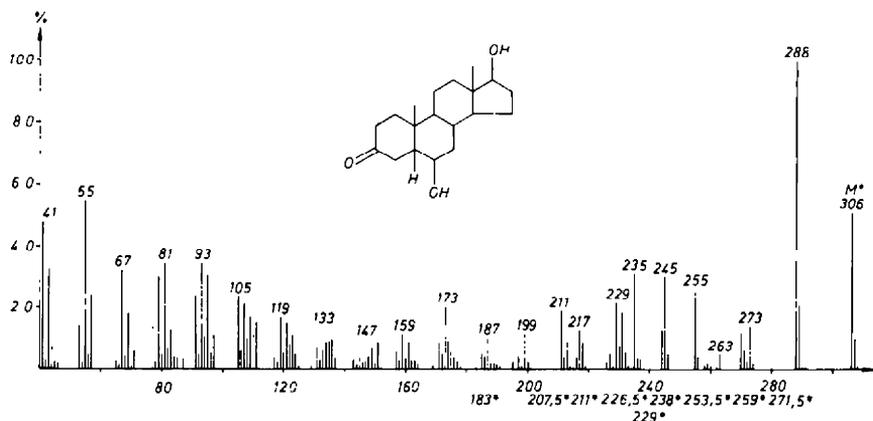


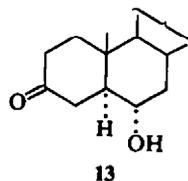
Abb. 5.

Die 5 α -Isomeren (3 und 4) mit der Teilstruktur (12) unterliegen einem ähnlichen Abbauprozess jedoch mit Wasserstoffverschiebung. Bei 4 wird das so entstandene Fragment der Masse 208 entweder durch Verlust von Wasser oder durch Eliminierung von Acetaldehydenol (C-16 und C-17) weiter abgebaut. Einen analogen Abbau der Ringe A und B beobachtet man auch beim 5 β -Androstan-3,6,17-trion² und beim 17 β -Hydroxy-5 β -androstan-3,6-dion.³

Die Fragmentierung der Ringe A und B unter Verlust von 98 bzw. 99 ME ist nur für die Steroide spezifisch, die in Position 6 eine α -konfigurierte Hydroxylgruppe und in Stellung 3 eine Ketogruppe tragen.

Für das 6 α -Hydroxy-5 α -androstan-3,17-dion (3) (Abb. 3) ist außerdem das Auftreten eines Ions der Masse 123 (C₈H₁₁O) charakteristisch. Es umfaßt wahrscheinlich die C-Atome des Ringes A sowie C-6 und C-19, nachdem aus der Position 6 Wasser abgespalten wurde. Dieses Schlüsselion

ist somit für Verbindungen mit dem Strukturelement (13) typisch.



(b) Verbindungen mit 6 β -konfigurierter Hydroxylgruppe. Verbindungen mit β -konfigurierter Hydroxylgruppe in der Position 6 und *cis*-Verknüpfung der Ringe A und B, die das Strukturelement (14) enthalten, wie das 6 β ,17 β -Dihydroxy-5 β -androstan-3-on (5) (Abb. 5) und das 6 β -Hydroxy-5 β -androstan-3,17-dion (6) (Abb. 6), zeigen zwar ebenfalls wie die Isomeren 1 und 2 starke Neigung zur Eliminierung der C-Atome 1-4, jedoch wird ohne vorhergehende Wasser-

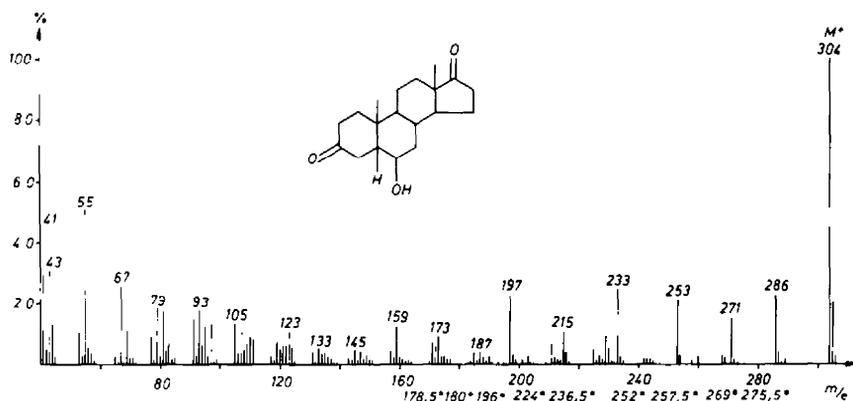
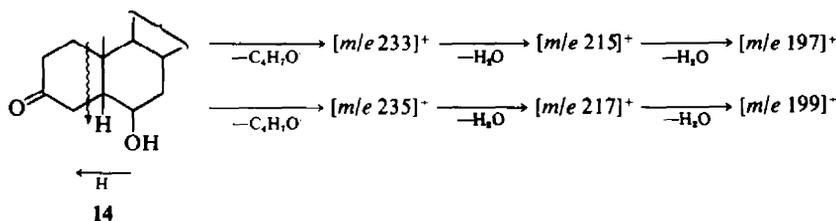


Abb. 6.

absplattung vorzugsweise C_4H_7O eliminiert. Aus diesen M-71-Bruckstücken werden unter Bildung der Ionen der Massen 217 und 199 bzw. 215 und 197 noch zwei Wassermoleküle abgespalten.

lagert sich leicht in die 3-Keto- Δ^4 -Teilstruktur (15) um,⁹ für das Schlüsselion bei M-42 und m/e 124 charakteristisch sind.^{6, 10, 11} Demnach zeigt das Spektrum von 8 Schlüsselionen bei M-60 (ther-



In den 5α -Isomeren von 5 und 6, dem $6\beta,17\beta$ -Dihydroxy- 5α -androstano-3-on (7) (Abb. 7) und dem 6β -Hydroxy- 5α -androstano-3,17-dion (8) (Abb. 8) ist der Wasserstoff in Stellung 5 im Vergleich zur Hydroxylgruppe in Position 6 *trans*-ständig. Dies fördert eine thermisch verlaufende Wasserabspaltung, die auch bei schonender Verdampfung nicht völlig zu unterdrücken ist. Das zunächst entstehende 3-Keto- Δ^5 -System

mische Wasserabspaltung + Verlust von Keten) und ein Fragment der Masse 124. Bei 7 tritt das M-60-Fragment nur mit geringer Intensität auf.

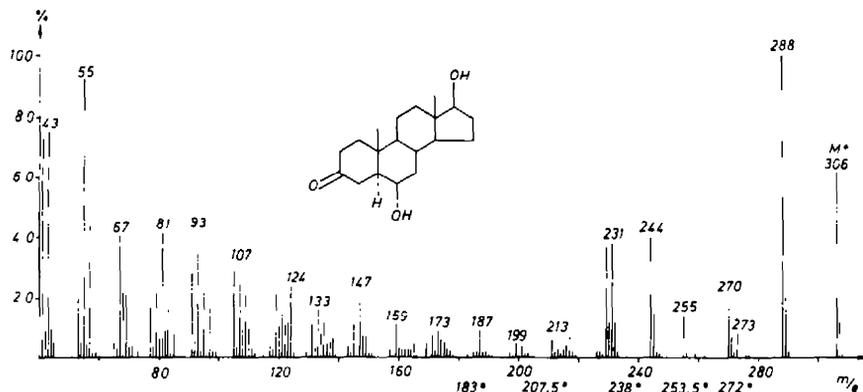
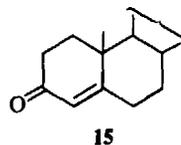


Abb. 7.



Abb. 8.

(c) Spaltungsreaktionen im A/B-Ringsystem, die von der Stellung der 6-ständigen Hydroxylgruppe unabhängig sind. Außer den genannten Spaltungsreaktionen fragmentieren die 6,17β-Dihydroxy-androstan-3-one (Abb. 2, 4, 5, 7) den A-Ring, indem sie aus dem Wasserabspaltungsprodukt ein CH_3CO -Radikal eliminieren. Bei den Isomeren 2 und 5 mit *cis*-Verknüpfung des A/B-Ringsystems ist das entstehende Ion der Masse 245 besonders intensiv.^{6, 12, 13} Bei 5 tritt diese Eliminierung in geringerem Maße auch aus dem Molekülion ein, so daß ein Ion der Masse 263 ($\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_2$) gebildet wird. Bei 4 ist die Bildung des Bruchstückes der Masse 245 zugunsten dieses Ions stark unterdrückt.

B. Spaltungsreaktionen, die den D-Ring betreffen

(a) Verbindungen mit einer Carbonylfunktion in Stellung 17. Die Androstandione mit α-ständiger Hydroxylgruppe in der Stellung 6, nämlich 6α-Hydroxy-5α-androstan-3,17-dion (3) (Abb. 3) und 6α-Hydroxy-5β-androstan-3,17-dion (1) (Abb. 1), zeigen im Vergleich zu den entsprechenden Isomeren mit 6β-ständiger Hydroxylgruppe dem 6β-Hydroxy-5α-androstan-3,17-dion (8) (Abb. 8) und dem 6β-Hydroxy-5β-androstan-3,17-dion (6) (Abb. 6) — ausgeprägte Neigung zum Verlust der C-Atome 16 und 17 in Form von Acetaldehydenol.^{14, 15, 6} Diese Spaltungsreaktion, die auch beim Androstan-17-on und einigen Derivaten beobachtet wird, läuft bei 8 und 6 praktisch nicht ab. Demzufolge ist für den Eintritt dieser Spaltungsreaktion die Stellung der Hydroxylgruppe an C-6 von maßgeblicher Bedeutung und ermöglicht so eine eindeutige Aussage über die Lage der Hydroxylgruppe in Stellung 6.

Die Verbindungen 1 und 3 lassen sich leicht voneinander durch Folgespaltungsreaktionen unterscheiden. Liegt ein *trans*-verknüpftes A/B-Ringsystem wie im 6α-Hydroxy-5α-androstan-3,17-dion (3) (Abb. 3) vor, so wird nach dem Verlust von Acetaldehydenol mit hoher Wahrscheinlich-

keit eine Methylgruppe eliminiert, wodurch ein Ion der Masse 245 entsteht. Bei dem 6α-Hydroxy-5β-androstan-3,17-dion (1) hingegen tritt diese Abbaureaktion nicht ein. Die 6-Hydroxy-androstan-3,17-dione (Abb. 1, 3, 6 und 8) eliminieren die C-Atome 15 bis 17 fast nur aus dem Wasserabspaltungsprodukt. Dabei hat die Verknüpfung der Ringe A und B große Bedeutung für die Spaltungsreaktion. Die 5α-Isomeren 3 und 8 verlieren diese Atome vorwiegend als $\text{C}_3\text{H}_4\text{O}$.

Diese Spaltungsreaktion ist ebenfalls begünstigt, wenn im Ring A oder B eine Doppelbindung liegt.¹⁶⁻¹⁹ Die Abspaltung als $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}$ -Radikal ist weniger häufig. Bei den Verbindungen mit *cis*-verknüpftem A/B-Ringsystem 1 und 6 verhalten sich die Intensitäten der so entstandenen Ionen der Massen 230 und 229 umgekehrt.

(b) Verbindungen mit einer 17β-ständigen Hydroxylgruppe. Die 6,17β-Dihydroxy-androstan-3-one (Abb. 2, 4, 5 und 7) zeigen alle hohe Tendenz zur Abspaltung von Wasser. Aus diesen Wasserabspaltungsprodukten werden die C-Atome 15, 16 und 17 unter Wanderung von Wasserstoff sowohl an das A/B/C-Ringsystem als auch aus diesem an das abzuspaltende Teilchen eliminiert. Es entstehen so Schlüsselionen der Masse 229¹⁴ bzw. 231¹⁴. Die Verknüpfung der Ringe A und B hat im Gegensatz zu den Verhältnissen bei 6-Hydroxy-androstan-3,6-dionen auf diese Spaltungsreaktion nur geringen Einfluß. Einfluß hat die Art der A/B-Ringverknüpfung allerdings auf die Eliminierung der C-Atome 16 und 17 als Acetaldehydenol. Diese Reaktion erfolgt aus dem Wasserabspaltungsprodukt nur dann intensiv, wenn das A/B-Ringsystem *trans*-verknüpft ist wie bei 4 und 7 (Abb. 4 und 7).

EXPERIMENTELLER TEIL

1. Aufnahme der Massenspektren. Die Massenspektren wurden mit einem Varian-MAT CH 4 Massenspektrometer, versehen mit einer E-4 B-Ionenquelle,

durch direkte Einführung der Probe in die Ionenquelle aufgenommen. Die Elektronenenergie betrug 70 eV, die Ionenquellentemperatur wurde zwischen 100 und 110° gehalten. Die Verdampfungstemperatur der Proben betrug 80 bis 95°. Die exakten Bruttoformeln wurden durch peak-matching auf einem SM-1 B-Massenspektrometer der Firma Varian-MAT bestimmt. Für die Ausführung dieser Messungen sind wir Dr. G. Remberg zu großem Dank verpflichtet.

2. *Ausgangsmaterialien.* Alle hier beschriebenen Verbindungen wurden von 6 α - und 6 β -Hydroxy-testosteron ausgehend dargestellt.²⁰ Die Steroide 1, 2, 3, 4, 5 und 6 wurden bisher noch nicht dargestellt.

3. *Reinigung.* Die Reaktionsprodukte wurden dünn-schichtchromatographisch gereinigt (Kieselgel HR der Fa. Merck). Teilweise war noch eine gaschromatographische Reinigung notwendig (Varian-Aerograph 1700, ausgestattet mit Flammenionisationsdetektor und Ganzglassystem). Die Proben wurden direkt auf die Säule gespritzt (1/4 Zoll, Chromosorb W-AW-DMCS 80–100 mesh; stationäre Phase: 3% OV 17; Säulentemperatur: bis zu 270°; Temperatur des Einspritzblocks und des Detektors: 280°. Trägergas N₂, 40 ml/Min.).

Alle Schmelzpunkte wurden auf dem Kofler-Block bestimmt und sind unkorrigiert.

6 β ,17 β -Dihydroxy-5 β -androstan-3-on (5) und 6 β ,17 β -Dihydroxy-5 α -androstan-3-on (7). 5g 6 β -Hydroxy-testosteron wurden in 550 ml Athanol gelöst und nach Zugabe von 0.5g Pd-Katalysator (10%ig auf CaCO₃) 3.5 Stunden bei Raumtemperatur und Normaldruck unter schwachem Rühren hydriert.^{21,22} Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert, es wurde mit Athanol nachgewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgedampft. Das Rohprodukt wurde in 50 ml Aceton gelöst und auf einer Säule an einer Mischung von 500g Aktivkohle Darco G 60 und 1kg Celite 545 chromatographiert.²³ Zuerst wurde mit Aceton eluiert, bis kein 5 β -Isomeres (5) mehr von der Säule kam. Bei der anschließenden Elution mit Methylchlorid konnte das 5 α -Isomere (7) erhalten werden. Ausbeuten: Elution mit Aceton: 3.6g (72%) öliges Produkt (5); Elution mit CH₂Cl₂: 1g (20%) öliges Produkt (7). An Verunreinigungen wurden identifiziert: (a) Kondensationsprodukte des Acetons, (b) Androstenderivate, aus denen Wasser abgespalten worden war.

Die weitere Reinigung erfolgte durch DC mit CHCl₃/Aceton (6:4). Anfärbung mit dem Sprühreagenz Anisaldehyd/Schwefelsäure.²⁴ Farbe: (5) dunkelrot, (7) orange; R_F-Werte: (5) 0.39, (7) 0.48. 6 β ,17 β -Dihydroxy-5 β -androstan-3-on (5) Smp. 105° (CCl₄). 6 β ,17 β -Dihydroxy-5 α -androstan-3-on (7) Smp. 241–243° (Essigester)²⁵.

6 α ,17 β -Dihydroxy-5 β -androstan-3-on (2) und 6 α ,17 β -Dihydroxy-5 α -androstan-3-on (4). 400mg 6 α -Hydroxy-testosteron wurden in 200ml Athanol gelöst und mit 40mg Pd/CaCO₃ 45Min hydriert. Die Isomerentrennung an Aktivkohle erfolgte wie bei 5 und 7 angegeben. Ausbeute: 260mg (65%) öliges Produkt (2); 115mg (29%) öliges Produkt (4). Weitere Reinigung durch DC. Laufmittel: CHCl₃/Äther/Methanol (70:25:5). Farbe: 2 und 4 zitronengelb; R_F-Werte: (2) 0.17, (4) 0.18. 6 α ,17 β -Dihydroxy-5 β -androstan-3-on (2) Smp. 148–149° (Benzol); 6 α ,17 β -Dihydroxy-5 α -androstan-3-on (4) Smp. 208–210° (Aceton).

6-Hydroxy-androstan-3,17-dione 1, 3, 6, 8. Es wurden jeweils Proben von 2, 4, 5 und 7 in 50 ml wasserfreiem

Aceton gelöst und mit einem geringen Überschuß CrO₃ versetzt.²⁶ Dann wurden die Proben bei Raumtemperatur in Dunkeln stehen gelassen. Der Fortgang der Oxidation wurde auf DC-Platten verfolgt und nach ca. 6 Tagen abgebrochen. Zur Aufarbeitung wurde festes NaHCO₃ hinzugegeben, mehrmals filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die Trennung erfolgte durch DC mit Hilfe der Stufentechnik: Benzol/Aceton 1. (85:15), 2. (75:25), 3. (65:35).

Produktzusammensetzung. 35% Androstan-3,6,17-trion R_F-Wert: 0.61; 20% 17 β -Hydroxy-androstan-3,6-dion R_F-Wert: 0.43; 7% 6 α -Hydroxy-androstan-3,17-dion R_F-Wert: 0.34; bzw. 7% 6 β -Hydroxy-androstan-3,17-dion R_F-Wert: 0.38.

Der Rest bestand aus nicht umgesetztem Ausgangsprodukt. Alle Verbindungen werden orange angefärbt. 6 α -Hydroxy-5 β -androstan-3,17-dion (1) GC-Reinigung; 6 α -Hydroxy-5 α -androstan-3,17-dion (3) Smp. 205–207° (Aceton); 6 β -Hydroxy-5 β -androstan-3,17-dion (6) Smp. 205–207° (Aceton); 6 β -Hydroxy-5 α -androstan-3,17-dion (8)^{27,28} GC-Reinigung.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung der Arbeit durch Sachbeihilfen.

LITERATUR

- ¹T. Mitt.: M. Ende und G. Spittler, *Tetrahedron* in Press
- ²H. Obermann, M. Spittler-Friedmann und G. Spittler, *Chem. Ber.* **103**, 1497 (1970)
- ³F. J. Hammerschmidt und G. Spittler, *Tetrahedron*
- ⁴R. T. Aplin und P. C. Cherry, *Chem. Commun.* 628 (1966)
- ⁵E. Zietz, Diplomarbeit, Göttingen (1972)
- ⁶M. Spittler-Friedmann und G. Spittler, *J. Org. Mass. Spectrom.* **1**, 231 (1968)
- ⁷H. Budzikiewicz und C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 1430 (1962)
- ⁸M. Spittler-Friedmann und G. Spittler, *Fortschr. chem. Forsch.* **12**, 450 (1969)
- ⁹N. S. Wulfson, V. J. Zaretskii, V. G. Zaikin, G. M. Segal, I. V. Torgov, T. P. Fradkina, *Tetrahedron Letters* 3015 (1964)
- ¹⁰L. Peterson, *Analyt. Chem.* **34**, 1781 (1962)
- ¹¹H. Audier, M. Fétizon und W. Vetter, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 415 (1964)
- ¹²H. Obermann, M. Spittler-Friedmann und G. Spittler *Tetrahedron* **27**, 1737 (1971)
- ¹³Göttinger Steroidmassenspektrenkartei
- ¹⁴H. Egger und G. Spittler, *Mh. Chem.* **97**, 579 (1966)
- ¹⁵L. Tökés, R. T. LaLonde und C. Djerassi, *J. Org. Chem.* **32**, 1012 (1967)
- ¹⁶C. Djerassi, J. M. Wilson, H. Budzikiewicz und J. W. Chamberlin, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 4544 (1962)
- ¹⁷C. C. Sweeley, W. H. Elliot, I. Fries und R. Ryhage, *Analyt. Chem.* **38**, 1549 (1966)
- ¹⁸T. Laatikainen und R. Vihko, *Eur. J. Biochem.* **10**, 165 (1969)
- ¹⁹J. A. Gustafsson und B. P. Lisboa, *Ibid.* **12**, 369 (1970)
- ²⁰Für die Überlassung dieser Ausgangsprodukte danken wir Prof. Dr. R. Wiechert und Dr. U. Kerb von der Schering AG, Berlin
- ²¹N. N. Suvorov und Z. A. Yaroslavtseva, *J. Gen. Chem. USSR* **31**, 1270 (1961)
- ²²O. Mancera, H. J. Ringold, C. Djerassi, G. Rosenkranz und F. Sondheimer, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 1286 (1953)

- ²³Upjohn Co., *Chem. Abstr.* **50**, 4244i; Brit. Pat. 722,364
- ²⁴K. Randerath: *Dünnschichtchromatographie* S. 109, Verlag Chemie, Weinheim (1962)
- ²⁵G. Rosenkranz, M. Velasco und F. Sondheimer, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 5024 (1954)
- ²⁶C. Djerassi, R. R. Engle und A. Bowers, *J. Org. Chem.* **21**, 1547 (1956)
- ²⁷K. Schubert, J. Schlegel, K. H. Böhme und C. Hörhold, *Biochim. Biophys. Acta* **144**, 132 (1967)
- ²⁸D. R. Brannon, US Patent 3,523,870 (1970)